



TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: *INMUNOLOGÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA Y SUS TRATAMIENTOS*

Autor: José Antonio Martínez Redondo

Tutora: Esther Caparrós Cayuela

Convocatoria: junio 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
3.1. BASES GENERALES DE LA CIRROSIS.....	4
3.2. EL HÍGADO COMO ÓRGANO INMUNE.....	6
3.2.1. EL HÍGADO, REGULADOR DE LA HOMEOSTASIS	6
4. OBJETIVOS.....	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS	10
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
6.1. INMUNODEFICIENCIA ASOCIADA A LA CIRROSIS (CAID).....	11
A. INMUNODEFICIENCIA HEPÁTICA Y SISTÉMICA.....	11
B. INFLAMACION SISTEMICA EN LA CIRROSIS	18
6.2. TRANSLOCACION BACTERIANA EN LA CIRROSIS	20
1. MARCADORES DE LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA.....	24
7. PRINCIPALES COMPLICACIONES CLINICAS DE LA CIRROSIS.....	25
8. TRATAMIENTOS DE LA CIRROSIS HEPATICA	29
8.1. BETABLOQUEANTES NO SELECTIVOS	29
8.2. ESTATINAS	30
8.3. ANTIBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS.....	31
8.4. ANTICOAGULANTES	33
8.5. DIURÉTICOS	34
9. CONCLUSIONES	35
10. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. RESUMEN

La cirrosis hepática es una condición clínica caracterizada por la incapacidad del hígado de funcionar de manera correcta debido a un daño hepático ocasionado durante un largo periodo de tiempo. Un rasgo esencial de dicha patología es la inmunodeficiencia asociada a la cirrosis (CAID) basada en una disminución de la función inmune y en la aparición de la inflamación sistémica.

Por otro lado, la cirrosis está asociada a altas tasas de translocación bacteriana debido a una afectación de la mucosa intestinal y a una menor respuesta del tejido linfoide asociado a mucosas (GALT). Todo ello contribuye a una mayor susceptibilidad de contraer infecciones bacterianas pudiendo ocasionar la muerte de la persona. Además, la cirrosis puede conllevar la aparición de otras complicaciones secundarias tales como la hipertensión portal, la peritonitis bacteriana espontánea, la ascitis o la encefalopatía hepática. Todas ellas favorecen la descompensación de la cirrosis y, por consiguiente, disminuye la supervivencia de la persona.

Actualmente, no existe ningún tratamiento eficaz contra la cirrosis y la terapia farmacológica se basa en la prevención de las complicaciones secundarias. Para ello se han estado utilizando una amplia gama de fármacos, como son los betabloqueantes no selectivos, estatinas, antibióticos, probióticos, anticoagulantes y diuréticos.

Sin embargo, hay fármacos como las estatinas y los probióticos, cuyo uso ha generado una gran controversia durante la última década en los pacientes cirróticos. Su estudio debería fomentarse dado el potencial efecto beneficioso para la prevención de infecciones y de hipertensión portal.

2. ABSTRACT

Liver cirrhosis is the clinical condition characterized by the inability of the liver to function properly due to prolonged liver damage. An essential feature of this pathology is cirrhosis-associated immunodeficiency (CAID), which involves a decreased immune function and the appearance of systemic inflammation.

On the other hand, cirrhosis is associated with high rates of bacterial translocation due to intestinal mucosa involvement and lower responses of mucosa-associated lymphoid tissue (GALT). All of this contributes to a greater susceptibility to bacterial infections, which can eventually lead to the patient's death. Moreover, cirrhosis can cause other secondary complications, such as portal hypertension, spontaneous bacterial peritonitis, ascites or hepatic encephalopathy. All of them favour the decompensation of cirrhosis and, consequently, minimize the chances of survival.

Currently, there is no effective treatment against cirrhosis, and pharmacotherapy is based on the prevention of secondary complications. A wide range of drugs have been used for this purpose, such as non-selective beta-blockers, statins, antibiotics, probiotics, anticoagulants and diuretics.

However, the usage of medications like statins and probiotics in cirrhotic patients has generated great controversy over the past few decades. Their study should be promoted, given their potential beneficial effect for the infection and for preventing portal hypertension.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. BASES GENERALES DE LA CIRROSIS

La cirrosis es el estadio final de una gran variedad de enfermedades hepáticas caracterizadas por una fibrosis persistente y una distorsión o alteración de la arquitectura hepática debida a la formación de nódulos de regeneración. Todo esto implica que el hígado quede cicatrizado y dañado permanentemente

ocasionando un mal funcionamiento de dicho órgano. Además, tiene una etiología muy variada. Los factores etiológicos más frecuentes son el abuso crónico de alcohol y las hepatitis virales, cuyo ámbito de actuación se corresponde aproximadamente con un 90% de los casos¹. Otras causas menos frecuentes son las enfermedades hepáticas autoinmunes (hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria), la esteatosis hepática no alcohólica y las enfermedades metabólicas (enfermedad de Wilson, fibrosis quística y hemocromatosis).

Por otro lado, es importante recalcar la gran relevancia que tiene este tema en el mundo actual debido al gran número de fallecimientos que ocasiona. Según el Ministerio de Sanidad², en España fallecieron 4161 personas en el año 2016 por enfermedades crónicas del hígado y cirrosis, siendo la doceava causa de muerte en nuestro país. Igualmente, el Ministerio también indicó que la razón entre la tasa de mortalidad en hombres y en mujeres fue de 3,8 (afectando a casi 4 hombres por cada mujer).

Como hemos dicho anteriormente, la cirrosis es la etapa final de ciertas enfermedades hepáticas. En las fases tempranas de estas enfermedades aparece una inflamación en dicho órgano que si no se trata puede conducir a una fibrosis. La fibrosis aún es reversible, es decir, puede ser mejorada con tratamientos, pero si no se trata se puede complicar y transformar en una cirrosis que ya es irreversible. El problema radica en la difícil identificación de la cirrosis en las fases tempranas debido a que se manifiesta como asintomática³ o con síntomas leves e inespecíficos tales como la fatiga, pérdida del apetito, náuseas, mayor riesgo de sangrados, anemia, edemas en las piernas, pies o tobillos y pérdida de peso.

Clínicamente podemos clasificar la cirrosis en función de la fase en la que se encuentra⁴. La primera fase es una cirrosis compensada, esto es, la enfermedad se encuentra latente, el paciente es asintomático y no se han manifestado las complicaciones secundarias a la progresión de la enfermedad, siendo el hígado capaz de realizar sus funciones básicas en cierto grado. La segunda fase se denomina cirrosis descompensada y en ella podemos ver que se desarrollan

ciertas complicaciones derivadas del daño hepático, dentro de las cuales destacamos la hipertensión portal, varices esofágicas, ascitis, peritonitis bacteriana y, por último, se crea una gran susceptibilidad a infecciones bacterianas debido a un deterioro de la función inmune. Como es lógico, la supervivencia del paciente es mayor en la fase compensada que en la descompensada, siendo de 12 y 2 años respectivamente.

3.2. EL HÍGADO COMO ÓRGANO INMUNE

Como el resto de los órganos, el hígado presenta una respuesta inmune que le permite defenderse frente a ciertas enfermedades⁵. En primer lugar, encontramos la respuesta del sistema inmune innata conformada por receptores de reconocimiento de patrón (PRRs), péptidos antimicrobianos, células inmunes, proteínas del complemento y una gran variedad de citoquinas. Por otro lado, tenemos la respuesta del sistema inmune adaptativa basada fundamentalmente en la acción de linfocitos T (responsables de la inmunidad celular) y linfocitos B (responsables de la inmunidad humoral), dispersados por el parénquima y tracto portal. La respuesta inmune innata constituye la primera barrera de defensa de nuestro organismo frente a cualquier tipo de patógeno, y esta es una respuesta inespecífica. En cambio, la respuesta inmune adaptativa es muy especializada y específica ya que prepara al cuerpo para futuros retos gracias a su capacidad de memoria.

3.2.1. EL HÍGADO, REGULADOR DE LA HOMEOSTASIS

El hígado tiene una inmunidad distintiva que le diferencia del resto de órganos dado que es un gran regulador homeostático⁵. La regulación de la homeostasis la realiza de dos maneras:

- 1) Vigilancia inmunitaria: las células presentadoras de antígenos (CPA) y los linfocitos trabajan de manera organizada para examinar los patógenos y

antígenos provenientes de las mucosas intestinales para así evitar su diseminación a la circulación sistémica. Dentro de las células presentadoras de antígenos hepáticas destacamos las células de Kupffer (macrófagos hepáticos localizados en el espacio vascular sinusoidal) y las células endoteliales sinusoidales. Ambas se caracterizan por expresar de manera constitutiva MHC-I, MHC-II, receptores de manosa y receptores *scavenger*. Todos ellos favorecen la captura antigénica.

Las células de Kupffer representan el mayor número de macrófagos fijos en el organismo, pero a diferencia del resto de macrófagos se encuentran en el lado intraluminal de los vasos y pueden capturar bacterias bajo condiciones acuosas. Estas células se caracterizan por estar especializadas en eliminar sustancias insolubles por fagocitosis mediada por receptores y por presentar receptores para el componente 3b (C3b) del sistema de complemento. La acción de las células de Kupffer va a depender de la naturaleza del patógeno, así como del reclutamiento de otras células del sistema inmune en el hígado. A diferencia de las células de Kupffer, las células endoteliales sinusoidales eliminan macromoléculas solubles y coloidales por endocitosis.

Por otro lado, en el hígado existe una gran tolerancia inmunológica que va a evitar respuestas inmunes innecesarias (en particular, la respuesta de los linfocitos T CD4⁺)⁶. Esta alta tolerancia se consigue gracias la mayor concentración de linfocitos T CD8⁺ frente a los T CD4⁺ y a los siguientes mecanismos:

- a) La gran cantidad de células dendríticas hepáticas se caracterizan por tener una reducida capacidad de activación de células T debido no solo a que son inmaduras sino también al medio rico en interleucina 10 (IL-10) y bajo en IL-12.
- b) El acceso directo que tienen los linfocitos nativos T CD8⁺ a las CPA sin necesidad de la activación previa de los T CD4⁺.
- c) La elevada expresión de moléculas de adhesión en el endotelio hepático facilita la captación de células T activadas (especialmente CD8⁺)

d) La producción de elevadas concentraciones de IL10 producidas por las células de Kupffer y las células sinusoidales endoteliales.

- 2) Síntesis de moléculas solubles esenciales para una respuesta inmune efectiva: los hepatocitos son una gran fuente de proteínas involucradas en la respuesta inmune incluyendo componentes del complemento, PRRs y proteínas de fase acuosa como fibrinógeno, hepcidina e inhibidores de la proteasa⁷. Estas últimas proteínas participan de la inmunidad innata controlando el daño tisular y su reparación durante la inflamación.

Como hemos mencionado anteriormente, el hígado es un potente órgano inmune ya que es la mayor fuente de PRRs tales como la proteína C reactiva (CRP), proteína de unión a lipopolisacárido, proteína de reconocimiento de peptidoglicanos y CD14 soluble. La inmunidad innata abarca PRRs intracelulares y de superficie que se encargan de reconocer patógenos y vigilar los compartimentos extracelulares e intracelulares de nuestro organismo. También encontramos un tipo especial de PRRs que incluye receptores solubles que se mueven libremente y actúan como receptores fagocíticos mediando la captación no opsónica directa de microbios patógenos y/o de sus productos.

Los PRRs están repartidos por todo nuestro cuerpo, pero muestran distinta forma y función dependiendo de su localización. Estos receptores pueden detectar el daño microbiano gracias al reconocimiento de PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y DAMPs (patrones moleculares asociados a daño)⁸. De un lado, los PAMPs son estructuras vitales conservadas en patógenos que no pueden ser modificadas por el patógeno para escapar de la respuesta inmune. Ahora bien, no están presentes en las células eucariotas. De otro lado, los DAMPs se localizan en células estresadas o dañadas, que suponen una amenaza para los tejidos del cuerpo humano.

El reconocimiento de cualquier patógeno o célula estresada gracias a los PRRs conlleva la activación del sistema de complemento, citoquinas,

péptidos antimicrobianos y células dendríticas, dando lugar a una acción conjunta de la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria, así como una respuesta inmunogénica y supresora en el hueste.

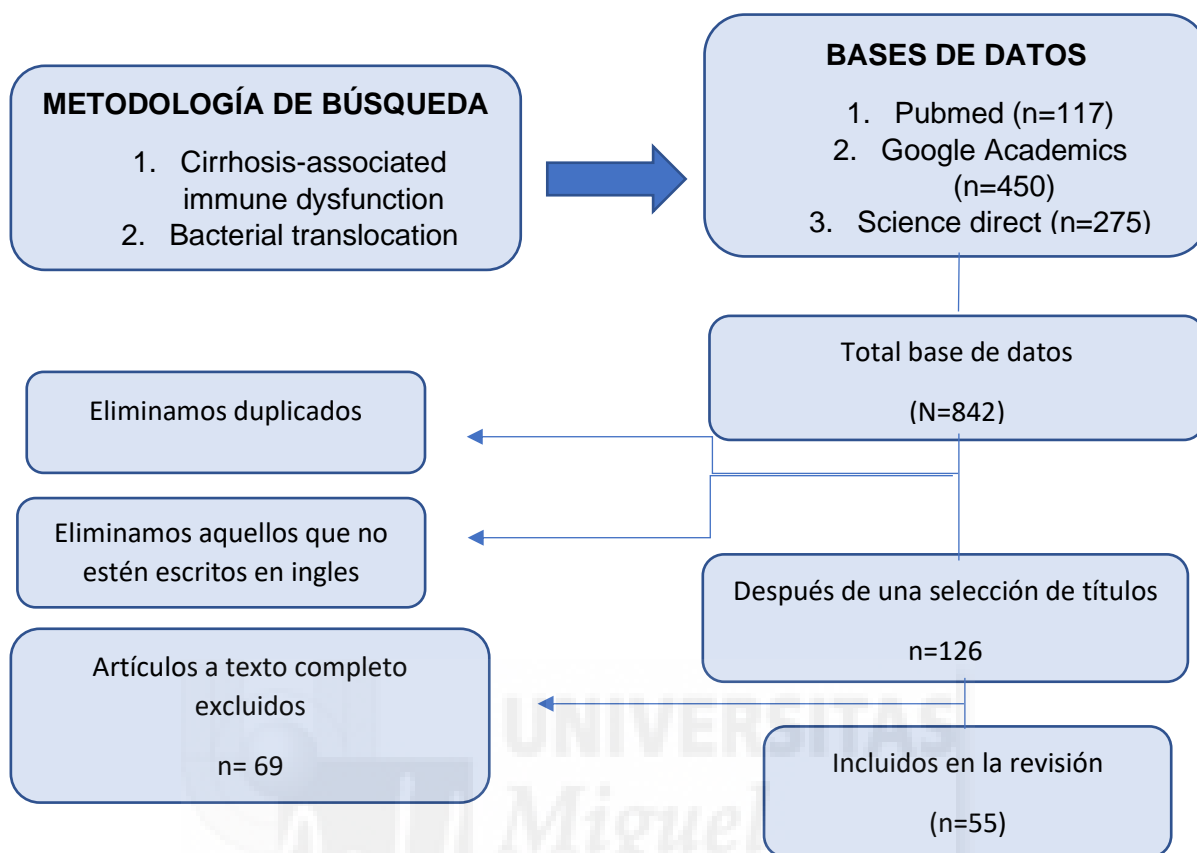
Además, el hígado es la fuente de ARNm para un tipo de PRRs conocido como los receptores tipo Toll (TLRs)⁷. Los TLRs están expresados en células hepáticas parenquimatosas e inmunes. Por ejemplo, los linfocitos T y NK expresan TLR 1, 2, 4, 5 y 9 mientras que los linfocitos B expresan TLR 1, 6, 7, 9 y 10. Las células estrelladas del hígado expresan los TLR 4 y 2, así como CD14 que al activarse van a favorecer la producción de citoquinas proinflamatorias. Las células de Kupffer, que expresan TLR 2, se activan al reconocer a los microbios y endotoxinas bacterianas provenientes de los intestinos, ocasionando la liberación de citoquinas, prostaglandinas, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, involucradas en la respuesta inmune innata hepática.

4. OBJETIVOS

El objeto del presente estudio es determinar el grado de afectación del sistema inmune en el contexto de la cirrosis hepática. Para resolver esta cuestión nos marcamos los siguientes de objetivos:

1. Valorar el papel del sistema inmune en el desarrollo de la cirrosis.
2. Realizar una revisión bibliográfica sobre las principales alteraciones inmunológicas que se pueden dar en cualquier tipo de cirrosis y sus consecuencias.
3. Conocer los tratamientos usados en los últimos años, así como las terapias preventivas empleadas actualmente en el manejo de la cirrosis.

5. MATERIAL Y MÉTODOS



Para la correcta realización de este trabajo de fin de grado se ha hecho una revisión bibliográfica descriptiva en bases de datos tales como *PubMed*, *ScienceDirect* y *Google Academics*. Para poder cumplir los objetivos mencionados anteriormente, a la hora de realizar la búsqueda se usaron palabras clave (o *keywords* del inglés) tales como “*Cirrhosis-associated immune dysfunction, liver inflammation, bacterial traslocation y cirrhosis complications*”.

Para acotar el número de resultados usé el operador booleano AND para que solamente se mostraran los resultados que contienen todos los términos de búsqueda especificados independientemente del orden y de su posición. Como resultado obtuve una lista de aproximadamente 842 artículos. De todos estos artículos científicos seleccioné los más recientes, dando preferencia a aquellos que estaban escritos a partir del 2010. Después descarté todos aquellos que no estaban escritos en inglés ya que es la lengua vehicular de la ciencia. Por último,

excluí a aquellos que estaban duplicados en varias bases de datos y aquellos que no me permitían la lectura completa del trabajo.

Por otro lado, revisé las referencias de los artículos elegidos para así poder encontrar información adicional. Dentro de los artículos escogidos podemos encontrar revisiones (*reviews* del inglés) y ensayos clínicos en humanos o ratones. Finalmente, se obtuvo una lista de 126 documentos de los cuales seleccioné 55 para la realización de este trabajo.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. INMUNODEFICIENCIA ASOCIADA A LA CIRROSIS (CAID)

Bajo el término de inmunodeficiencia asociada a la cirrosis nos referimos tanto a la inmunodeficiencia como a la inflamación sistémica que tienen lugar en la cirrosis.

A. INMUNODEFICIENCIA HEPÁTICA Y SISTÉMICA

Todas las alteraciones inmunológicas que se sufren en la cirrosis van a producir una inmunosupresión en los pacientes de manera que el sistema inmune no está preparado para combatir otras enfermedades y le hace muy susceptible de padecer infecciones bacterianas que pueden suponer la muerte debido a la inmunodepresión característica de la cirrosis.

La inmunodeficiencia afecta tanto al hígado como al cuerpo en su conjunto, esto es, alcanza, de un lado, a nivel hepático y, de otro, a nivel sistémico.

A.1. ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN INMUNE EN EL HÍGADO

En primer lugar, como nos muestran los estudios realizados por Antoni Rimola y colaboradores, se puede observar una afectación del sistema reticuloendotelial

hepático (en adelante, RES) debido a la fibrosis y capilarización sinusoidal, la fibrosis septal y a la alteración en número y función de las células de Kupffer⁹. La mayor parte de RES se concentra en el hígado y su función más relevante es la eliminación o aclaramiento de microorganismos sanguíneos. Por lo tanto, si el RES se ve afectado como ocurre en la cirrosis, el aclaramiento de patógenos será menor y en consecuencia aumenta el riesgo de bacteriemia.

En segundo lugar, como dijimos anteriormente, en el hígado se sintetizan ciertas proteínas que intervienen tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa. En los pacientes cirróticos se observa un defecto en la síntesis de dichas proteínas. Como muestran los estudios^{5,7}, la síntesis de PRRs se ve disminuida durante la cirrosis. Dentro de los PRRs, son los TLRs los que tienen un mayor impacto en la patogenia y evolución de esta enfermedad. Los TLRs de mayor importancia en la patogénesis de la fibrosis son el TLR 2, el TLR 4 y el TLR 9. El TLR 2 y el TLR 4 reconocen como ligando a di- y triacilipoproteínas y CpG-DNA. En cambio, el TLR 9 reconoce el lípido A de los lipopolisacáridos (LPS) como ligando. El mal funcionamiento del TLR2 y TLR4 en la cirrosis es una de las principales razones de la disfunción inmunitaria y, por lo tanto, de un mayor riesgo de infecciones. Los estudios han demostrado una función reducida del TLR2 en las fases tempranas de la cirrosis y del TLR4 en las fases más avanzadas.

Por otro lado, las rutas de señalización de estos TLR se van a ver alteradas debido a la larga exposición a productos bacterianos derivados del intestino (LPS, CpG-DNA y ácido lipoteico), a agentes tóxicos (etanol y acetaldehído) y a ligandos endógenos derivados de los hepatocitos dañados, que son componentes de los CAIDS^{6,10}.

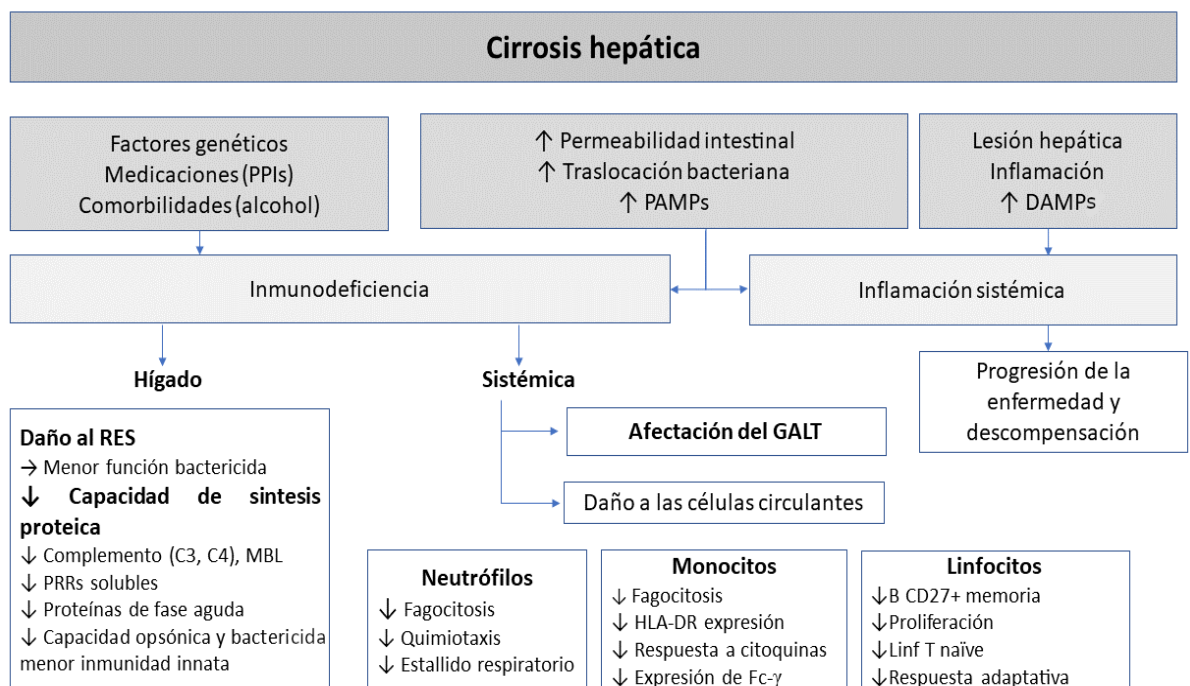


Figura 1: Patobiología de la cirrosis hepática

A.2. ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN INMUNE A NIVEL SISTÉMICO

A nivel sistémico, las alteraciones de la función inmune las encontramos en las siguientes células:

1º) Monocitos.

La función de los monocitos se ve afectada igualmente en el CAID en un doble orden: de un lado, los defectos en su quimiotaxis, en la generación de superóxido y en la fagocitosis y, de otro lado, en una menor producción de enzimas lisosomales. Una subclase muy afectada es el monocito que expresa el receptor Fc-gamma¹¹, necesario para la eliminación de IgG cuando está recubriendo a bacterias en aquellos pacientes cirróticos que han desarrollado una infección bacteriana. **Error! Marcador no definido..** En todos los casos analizados, estas células aparecen con mayor frecuencia de la habitual, al tratarse de una

monocitosis, con una activación persistente de este tipo de células que dará como resultado una menor capacidad de fagocitosis bacteriana.

Por otro lado, en los pacientes con enfermedades crónicas hepáticas, los monocitos no clásicos (monocitos CD14+CD16+) se ven incrementados con respecto a los monocitos clásicos (CD14+CD16-). A su vez, aumentan las citoquinas proinflamatorias, la activación de las células estrelladas y la progresión clínica de la enfermedad¹².

Los estudios recientes han demostrado que en la cirrosis se puede dar algunas veces un cuadro clínico de parálisis inmune, típico de otras enfermedades como el shock séptico o insuficiencia hepática aguda o fallo hepático agudo (FHA)¹³, caracterizado por un descenso en la expresión de HLA-DR en monocitos^{14, 15}. La parálisis inmune supone un incremento de la expresión de citoquinas antiinflamatorias (IL-6 y IL-10) y una supresión de las citoquinas proinflamatorias (IL-1 y TNF-alfa).

2º) El sistema complemento.

El sistema de complemento actúa tanto en la respuesta innata como en la adaptativa y nos protege de infecciones microbianas. El hígado es el responsable de la síntesis del 80-90% de las proteínas del complemento además de expresar una gran variedad de receptores para el complemento. En la cirrosis el sistema de complemento se caracteriza por presentar una actividad de opsonización baja¹⁶. Además, este presenta menores concentraciones que en un individuo sano debido a que el hígado es incapaz de sintetizarlo eficientemente por el daño que se le ha ocasionado y porque los niveles plasmáticos del complemento se ven reducidos debido a su persistente activación. Cabe destacar la disminución del componente C3 durante la cirrosis lo que da lugar a una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas debido a un debilitado reconocimiento bacteriano y capacidad bactericida. **Error! Marcador no definido..** Dentro de estas últimas infecciones secundarias a la cirrosis, destacamos la elevada

mortalidad que ocasiona *Pneumococcus pneumonia* en estos pacientes ya que tienen insuficientes depósitos de la proteína C3 y su capacidad bactericida está disminuida en los alveolos pulmonares. Altorjay y colaboradores demostraron que en las fases avanzadas de cirrosis los niveles de MBL (lectina de unión a manosa o, en inglés, *Mannose Binding Lectin*) son muy bajos¹⁷, lo que está asociado a una mayor probabilidad de padecer infecciones bacterianas y que estas a su vez se desarrollen en un menor espacio de tiempo, por lo que hay menor probabilidad de una persona permanezca sana.

3º) Neutrófilos

Dentro de las alteraciones inmunológicas que encontramos en la circulación sistémica, hay que resaltar notablemente la gran incapacidad de que los neutrófilos realicen su función debido a un estado latente del estallido respiratorio (conocido también como estallido o explosión oxidativa, en el que las células liberan especies reactivas del oxígeno, anión superóxido y peróxido de hidrógeno¹⁸). Estas células se encuentran en menores cantidades en una persona infectada que en un individuo sano y poseen una menor capacidad fagocitaria y bactericida debido a la menor producción de anión superóxido, a una menor actividad mieloperoxidasa y a una inferior respuesta de la proteína de reconocimientos de péptidoglicanos¹⁹. Por ello, aumenta el riesgo de padecer infecciones bacterianas.

Por otro lado, en la cirrosis los neutrófilos tienen una menor actividad quimiotáctica, perdiendo la habilidad de llegar al foco infeccioso. Todo esto fue demostrado por Taylor y colaboradores que compararon la actividad fagocítica de neutrófilos de un grupo de personas con enfermedades hepáticas con un grupo control sin antecedentes de enfermedades hepáticas. Los resultados confirmaron que en el primer grupo los neutrófilos tenían una menor capacidad fagocítica aumentando el riesgo de infecciones²⁰.

Las citoquinas ven aumentadas sus concentraciones por dos razones: primera, porque el hígado dañado es incapaz de eliminar las citoquinas sanguíneas (como pueden ser IL-1, IL-3, IL-6, TNF-alfa, etc.) y segunda, por la exposición del organismo a productos bacterianos y a endotoxinas derivados de la translocación bacteriana. Al haber grandes concentraciones de citoquinas los neutrófilos se encuentran en un estado persistente de activación y en menores concentraciones que en un individuo sano. Todo esto ha sido demostrado en estudios en los que la endotoxemia fue tratada con probióticos y se observó una clara mejora de actividad en estos polimorfonucleares²¹.

4º) Linfocitos T

Los linfocitos T helper y T citotóxicos sufren igualmente una disminución en su número sin depender de la etiología y de la fase de la cirrosis. Sin embargo, los linfocitos T naïve tienen una mayor afectación que los linfocitos T memoria.

Un dato importante a tener en cuenta es la ratio CD4+/CD8+. En la cirrosis los linfocitos T CD8+ se encuentran más elevados por lo que la ratio CD4+/CD8+ se ve disminuida, favoreciendo el proceso fibrogénico. Por otro lado, los linfocitos T se encuentran activados de forma continua por los estímulos antigénicos prolongados que se reciben a causa de la translocación bacteriana durante la cirrosis, produciendo una menor proliferación de células T debido a su agotamiento.

Otra característica importante de los linfocitos T en la cirrosis es la alta expresión del marcador apoptótico CD95+ en sus células memoria por lo que estas serán incapaces de proliferar tras una nueva carga antigénica; **Error! Marcador no definido..** El resultado final será una menor respuesta antigénica dependiente de linfocitos T.

5º) Linfocitos B

Este linaje celular se ve reducido considerablemente por la cirrosis y su función también se ve minada sin depender de la etiología. Las células B que tienen una mayor afectación son las células memoria CD27+, que se ven con mucha menos frecuencia en una persona cirrótica que en un individuo sano y se relaciona con la progresión de la enfermedad²². Esta disminución de los linfocitos B memoria circulantes conduce a una mala producción de TNF-beta y IgG. Esta interrelación ha sido demostrada en un estudio reciente en el que se comprobó como la disfunción de las células B está íntimamente relacionada con la fibrosis hepática y la hipertensión portal²³. Este estudio concluye que la disfunción de los linfocitos B (pérdida de memoria y menor capacidad de opsonización) provocaba una menor respuesta a las vacunas y una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas. Por otro lado, en este estudio también se comprobó que los linfocitos B en la cirrosis tienen una menor capacidad de estimular la activación de los linfocitos T CD4+, haciendo más pobre la respuesta inmune. Estas células, al igual que el resto, están expuestas continuamente a productos bacterianos como el LPS provenientes de las mucosas intestinales, siendo estos capaces de activar las células B de forma persistente.

6º) Sistema inmunitario intestinal

Cuando se presenta una cirrosis, hay una profunda afectación del tejido linfoide asociado al intestino (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*, en adelante GALT), primer mecanismo de defensa contra antígenos y patógenos intestinales, teniendo un papel relevante en la inmunidad y tolerancia. En la cirrosis, el GALT, constituido por placas de Peyer y por ganglios linfáticos mesentéricos (*mesenteric lymph nodes*, en adelante MLN), se ve bajo una constante presión debido a la translocación bacteriana y al pasaje de productos bacterianos en tanto que las mucosas se hacen más permeables. Todo esto se traduce en un incremento en el número de monocitos activados, células dendríticas y linfocitos T en la lámina propia, mucosa epitelial y en los MLN. A la vez que se activan todas estas células aumenta la expresión de citoquinas pro- y anti-inflamatorias lo que favorece una mayor fagocitosis producidas por las células dendríticas. La consecuencia más importante de la inflamación intestinal y del MLN en la cirrosis

es la inflamación sistémica. El GALT, al verse afectado, es una gran fuente de células inmunes activadas y de citoquinas proinflamatorias, que favorecen y mantienen esta inflamación sistémica y la traslocación bacteriana intestinal;**Error! Marcador no definido..**

B. INFLAMACION SISTEMICA EN LA CIRROSIS

Como señalamos más arriba, la alteración de la función inmune es solamente una parte de la CAID. La inflamación sistémica es el segundo componente esencial de la CAID y es consecuencia de la activación continua de células inmunes innatas y adaptativas. Además, esta respuesta inflamatoria se puede observar desde las fases tempranas de la cirrosis.

En la cirrosis compensada, los hepatocitos necróticos liberan ligandos conocidos como DAMPs. Los DAMPs van a ser reconocidos por los PRRs de las células inmunes, activándolas y causando una inflamación sistémica estéril²⁴.

Sin embargo, cuando nos encontramos en la fase de cirrosis descompensada los DAMPs no son los únicos capaces de ocasionar una respuesta inflamatoria sistémica. Esta fase se caracteriza por altas tasas de translocación bacteriana que supone el paso de bacterias y productos bacterianos a través de la mucosa intestinal de manera que pueden alcanzar la circulación sanguínea. De hecho, los PAMPs de las bacterias o de sus productos bacterianos (LPS, DNA metilado, etc.) son los principales responsables de la respuesta inflamatoria sistémica en la cirrosis descompensada. Los PAMPs van a ser reconocidos por los PRRs de las células inmunes que se localizan en el GALT, en los MLN y en la circulación sistémica. Estas células inmunes que se activan en el GALT y en los MLN van a poder entrar en la circulación sanguínea periférica favoreciendo la diseminación de la respuesta inflamatoria por todo el organismo. La activación local del sistema inmune en el GALT y en los MLN genera una respuesta inflamatoria local en la que se liberan mediadores vasoactivos como el NO (óxido nítrico) que conllevan la aparición de una vasodilatación arterial esplácnica. Todo esto supone una disfunción del sistema circulatorio caracterizado por la hipovolemia

y la activación del sistema RAS, del sistema nervioso simpático (SNS) y de la hormona antidiurética (ADH) favoreciendo de este modo la formación de ascitis. Por otro lado, el SNS induce cambios en el microbiota intestinal, cambios que afectarán de manera significativa a la inmunidad intestinal fomentando la translocación bacteriana y la disfunción cardiovascular. Al mismo tiempo se genera una inflamación sistémica crónica moderada en la que comienzan a incrementarse los niveles de moléculas de adhesión (ICAM y VCAM) de citoquinas proinflamatorias²⁵ tales como TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, IL-17 y IFN-gamma capaces de empeorar la vasodilatación esplácnica y sistémica porque favorecen la sobreproducción de NO²⁶. Simultáneamente, los niveles de citoquinas antiinflamatorias disminuyen y se produce un estrés oxidativo. Además, una disfuncionalidad característica de la cirrosis descompensada es la encefalopatía ocasionada por la inflamación periférica derivada de las infecciones bacterianas. La activación de la microglía y la síntesis de citoquinas proinflamatorias en el cerebro ha sido demostrada en estudios relativamente recientes²⁷, llevados a cabo con pacientes cirróticos que desarrollaron encefalopatías.

La función cerebral también se ve dañada por una menor perfusión cerebral y una hiperamonemia derivadas de la disfunción vascular y de la inflamación sistémica respectivamente²⁸.

La inflamación sistémica, al igual que la liberación de los PAMPs y DAMPs comprometen a la función renal. De un lado, la disfunción microvascular disminuye la tasa de filtración glomerular. De otro lado, la interacción organizada entre los PAMPs y DAMPs y las células del epitelio tubular genera un estrés oxidativo, dando lugar a una lesión renal aguda. La consecuencia final es la extensión de dicha inflamación a los órganos ocasionándoles disfuncionalidad y ayudando en gran medida a la descompensación de la cirrosis.

En las fases más avanzadas de la cirrosis descompensada, el sistema inmune está agotado y es incapaz de montar una respuesta inmune funcional dando lugar a una alta tolerancia a las endotoxinas. En este momento se observa lo

que se conoce como un fenotipo inmunodeficiente, caracterizado por altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias, una función inmune deteriorada y antígenos inhibitorios de leucocitos²⁴.

Una extrema versión de la respuesta inflamatoria se puede observar en el ACLF (*Acute-on-Chronic Liver Failure*), síndrome caracterizado por una descompensación aguda de una enfermedad crónica hepática asociada con fallos orgánicos y una alta tasa de mortalidad a corto plazo²⁹. El ACLF difiere de la cirrosis descompensada: en efecto, el ACLF presenta una inflamación muy severa y aguda, alcanzando a una multiplicidad de órganos y afectándoles de manera significativa; por el contrario, la inflamación producida en la cirrosis descompensada es crónica y moderada.

En el ACLF hay una abrupta liberación de PAMPs y DAMPs que generan una reacción inflamatoria muy grande y un gran estrés oxidativo, siendo este último el responsable de que las células de los órganos no puedan cumplir sus funciones correctamente. Por otro lado, la inflamación sistémica será responsable de una vasodilatación arterial y de una disfunción ventricular izquierda severa que mina la función cardíaca, produciendo una hipoperfusión tisular de manera que la sangre no llega a los órganos. La disfunción celular y la hipoperfusión propia del ACLF ocasiona un fallo agudo de muchos órganos en los pacientes cirróticos y, por ello, una tasa de mortalidad muy alta³⁰.

6.2. TRANSLOCACION BACTERIANA EN LA CIRROSIS

Las fases más avanzadas de la cirrosis se caracterizan por presentar una alta tasa de translocación bacteriana a los MLN. La translocación bacteriana (BT) se define como la migración de microorganismos vivos o de endotoxinas bacterianas (como por ejemplo LPS, peptidoglucano y lipopéptido) desde el lumen intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos (MLN) y a otros lugares extraintestinales. Las bacterias con mayor tasa de translocación bacteriana pertenecen a las familias *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella*, *Enterococci* y

Streptococci spp. Sin embargo, los microorganismos anaerobios son raramente responsables de la BT. Este paso de bacterias al medio interno sucede generalmente en etapas avanzadas de la cirrosis y está relacionado con el fallo hepático.

La BT ha sido asociada con una mayor incidencia de peritonitis bacteriana espontánea (SBP) en los pacientes cirróticos. Amoako Duah y Kofi Nyaako Nkrumah demostraron esta interrelación, al examinar la prevalencia de la SBP en 103 pacientes cirróticos (58 hombres y 45 mujeres) con una edad media de 43,5 años. Los resultados que obtuvieron fueron: primero, un 25,24% de prevalencia de la SBP en la cirrosis, es decir, uno de cada cuatro pacientes cirróticos con ascitis desarrollaba SBP; y segundo, comprobaron que el 55,6% de las bacterias aisladas del fluido ascítico era *Escherichia coli*³¹.

No obstante, la translocación bacteriana ha sido principalmente estudiada en animales, puesto que es difícil poder acceder a los ganglios linfáticos mesentéricos en los humanos. Este hecho ha sido demostrado en diversos trabajos científicos, dentro de los cuales destacamos la investigación que se llevó a cabo por Aldersley y colaboradores³², que administraron *Escherichia coli* radiomarcadas en ratas cirróticas y observaron como las bacterias no estaban solamente presentes en la mucosa intestinal, sino que también se encontraban en los MLN.

La translocación bacteriana se caracteriza por un sobrecrecimiento de las bacterias y por la presencia de bacterias anormales en el intestino³³ debido a alteraciones en la función motriz coordinada del intestino delgado (tránsito intestinal más lento) y a una menor secreción de bilis y ácidos estomacales. Por otro lado, hay un incremento de la permeabilidad intestinal motivado por los cambios en la funcionalidad y estructura de la mucosa intestinal y por una disbiosis intestinal. En la cirrosis con un cuadro clínico asociado a una hipertensión portal, la microcirculación de la mucosa intestinal se encuentra alterada ocasionando un menor flujo sanguíneo en la mucosa que conduce a la aparición de isquemias, edemas y congestiones que afectan a la integridad de la mucosa. Ahora bien, no se ha demostrado aún que la congestión, edemas o

inflamación de los intestinos sea la causa o resultado de la translocación bacteriana³⁴.

Otro factor indispensable para que haya translocación bacteriana es la alteración de las células inmunes³⁵. Si no estuvieran alteradas en el territorio esplácnico, las células inmunes serían capaces de transportar las bacterias a los MLN y desencadenar la respuesta inmune que permitiría eliminar a dichos microorganismos y evitar de esta manera su diseminación en la circulación sistémica. Por el contrario, la cirrosis supone un deterioro del sistema inmune, una disminución en las concentraciones serológicas del sistema de complemento y una menor capacidad bactericida y opsónica de las células inmunes favoreciendo de este modo la llegada de las bacterias a los MLN y su posterior incorporación a la circulación sanguínea.

Los estudios han demostrado la correlación entre la translocación bacteriana y la activación de la respuesta inmune³⁴. De hecho, la translocación bacteriana tiene un gran impacto clínico ya que está íntimamente relacionada con una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y a una alta respuesta inflamatoria sistémica que, a su vez, producen un aumento de la presión portal, una perturbación de los marcadores hemodinámicos, un deterioro del fallo hepático y un empeoramiento de la homeostasis.

La respuesta inmune relacionada con la translocación bacteriana comienza cuando las estructuras conservadas en la superficie de bacterias y en los productos bacterianos (PAMPs) son capaces de atravesar la mucosa intestinal ya que, como hemos dicho más arriba, hay un incremento de la permeabilidad de la mucosa, una inmunidad deficiente y una alteración de la homeostasis del microbiota del huésped. Todo ello favorece el paso de los PAMPs al interior de nuestro organismo.

En una persona sana³⁵, una vez que han atravesado la barrera intestinal, los PAMPs serán reconocidos por las células de la estirpe monocito-dendrítica localizadas en la lámina propia de la mucosa intestinal gracias a sus TLR. Entre ellos, los TLR2, 4 y 9 son los más significativos. Cuando los PAMPs como el LPS atraviesan la mucosa intestinal se unen al receptor CD14 que los monocitos

tienen expresado en su superficie. Esta unión facilita la interacción de ambas moléculas con el TLR 4 en la superficie de los monocitos. Es entonces cuando los monocitos activan la respuesta inmune innata local y, a su vez, activan el factor de transcripción NF-KB lo que conlleva a la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa, IL-1beta y IL-6, así como de quimiocinas y, finalmente, la liberalización del dominio extracelular del receptor CD14 y la expresión de moléculas coestimuladoras como el CD80 y el CD86 y de moléculas de MHC-I y II. Cuando las células de la estirpe monocito-dendrítica ha fagocitado a las bacterias o a los productos bacterianos, éstas migran a los MLN donde presentan los péptidos proteicos bacterianos a las células T vírgenes que se localizan en los órganos linfoides secundarios. Los linfocitos T cooperadores se activarán al reconocer a su antígeno específico, coadyuvando a la activación de los linfocitos B. Este hecho se denomina foco primario de expansión clonal y presenta una proliferación de ambos linajes linfocitarios. Tras la presentación antigénica, se liberan citoquinas y quimiocinas, dentro de las cuales destaca el TNF-alfa ya que tiene una función reguladora en la superficie de los linfocitos T, B y NK y de células polimorfonucleares y ayuda a la activación y cooperación de macrófagos, linfocitos y células accesorias, permitiendo que se realice una respuesta de defensa en el tejido infectado.

En cambio, cuando hay un cuadro clínico de cirrosis las bacterias pueden escapar de la respuesta inmune y llegar hasta la sangre. En este momento el TNF-alfa y otras citoquinas proinflamatorias se liberan masivamente por todo el organismo dando lugar a una pérdida de volumen plasmático (hipovolemia) lo que conducirá a una sepsis, pudiendo ser letal para el ser humano. La sepsis se define como síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) cuando hay infección patogénica capaz de activar la respuesta inmune inflamatoria caracterizada por la predominancia de citoquinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL-6 y IL-1.^{Error! Marcador no definido.} Los pacientes cirróticos son muy susceptibles a desarrollar SIRS³⁶ al presentar un alto nivel de endotoxinas, TNF-alfa, IL-6 y óxido nítrico, así como niveles disminuidos de la proteína C y de factores de coagulación.

1. MARCADORES DE LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

El hecho de que las infecciones bacterianas sean una de las principales causas de muerte en las personas cirróticas ha despertado un gran interés en poder evaluar los marcadores de la BT y su rol en la severidad y pronóstico de las enfermedades hepáticas crónicas. Los marcadores que se estudian para verificar si hay o no translocación bacteriana son la proteína C reactiva (CRP), la procalcitonina (PCT), el LPS, el LBP, el sCD14, el DNA bacteriano y la calprotectina³⁴. A continuación, exponemos los rasgos de cada uno de ellos.

1º) La CRP y la PCT han sido utilizadas muchas veces como marcadores de la BT, pero resulta muy difícil diferenciar si estos dos parámetros son un indicativo de la infección bacteriana o bien representan marcadores para la BT. Por ello, se plantea una gran controversia en su utilización en tanto que es muy difícil conocer con exactitud el diagnóstico de la BT.

2º) El LPS constituye el principal componente de las bacterias Gramnegativas y es un buen marcador para la BT cuando se encuentra en la circulación sistémica. Antiguos estudios realizados por Fukui y colaboradores³⁷ demostraron que las concentraciones de LPS en plasma era mayores en pacientes alcohólicos que habían desarrollado cirrosis en comparación con los pacientes que no tenían enfermedades hepáticas. Y al mismo tiempo se observó una correlación entre los valores de citoquinas proinflamatorias, especialmente el TNF-alfa y el estadio de la cirrosis. En definitiva, el LPS es considerado un marcador eficaz y veraz de la BT a pesar de que su semivida media sea corta (en torno a las 2-3 horas).

3º) El LBP es una proteína de fase acuosa de semivida larga (2-3 días) producida por los hepatocitos en respuesta a la bacteriemia y endotoxemia. El hecho de que las concentraciones de LBP se puedan ver en el suero durante un largo tiempo después de una bacteriemia permite que sea un marcador eficaz para la BT. En este sentido, Albillos y colaboradores³⁸ realizaron un estudio para evaluar los niveles de LBP y su correlación con la respuesta inmune y el estado hemodinámico de pacientes con cirrosis hepática. Se examinaron los niveles de LBP en 102 personas con cirrosis y 30 pacientes control (sin enfermedad),

observándose que los niveles de LBP eran altos en el 42% de las personas cirróticas con ascitis. Los resultados de dicho estudio demostraron como se mejoraban los niveles de sCD14 y de LBP una vez transcurridas 4 semanas después de la administración de norfloxacino. Con ello acreditaron que las enterobacterias o sus productos desencadenaban el proceso de traslocación bacteriana.

4º) El DNA bacteriano es un parámetro usado recientemente como marcador de la BT. Se detecta por PCR y está asociado a una respuesta inflamatoria sistémica, teniendo una semivida larga en el suero. Desde un punto de vista negativo, constituye un método que no está estandarizado y su relevancia clínica en la BT no ha sido validada hasta el momento presente. Queda por resolver si el DNA bacteriano contribuye o no a la prognosis de la enfermedad hepática, por cuanto que hay estudios que lo afirman³⁹, mientras que otros señalan que supone una mala prognosis³⁴.

5º) La calprotectina (CP) es una proteína de unión a calcio y a zinc presente en granulocitos y se ha establecido como un marcador para la enfermedad inflamatoria intestinal. La presencia de calprotectina en las heces está relacionada con una migración intestinal neutrófila. Como la mucosa intestinal se encuentra afectada en la cirrosis, la calprotectina puede llegar a ser un marcador prometedor para la BT. En un trabajo realizado por Yagmur y colaboradores⁴⁰, se constató que las concentraciones fecales de CPF están significativamente elevadas en los pacientes con cirrosis hepática en comparación con los pacientes control. Se concluyó que los pacientes con cirrosis hepáticas presentan elevadas concentraciones de CP fecal como un signo potencial de inflamación intestinal.

7. PRINCIPALES COMPLICACIONES CLINICAS DE LA CIRROSIS

1. Hipertensión portal

Con el termino de hipertensión portal nos referimos a un aumento patológico del gradiente de presión en la vena porta y en sus ramas. La cirrosis asociada a hipertensión portal se caracteriza por la presencia de un síndrome hiperdinámico circulatorio como consecuencia de la vasodilatación arterial esplácnica. Dicha vasodilatación es el producto de la liberación de monóxido de nitrógeno (NO) por el endotelio y por la inducción de la NO sintasa en la circulación esplácnica. Aunque la liberación de NO está asociado al estrés constante de las células, la activación de la NO sintasa ha sido asociada a la alta exposición de las células tanto a las bacterias como a los productos bacterianos. Asimismo, el TNF-alfa también se encuentra implicado en la patogénesis de la hipertensión portal. Esta complicación agrava de manera notable la cirrosis e igualmente favorece la aparición de varices.

La relación causal entre la BT y la hipertensión portal ha sido estudiada en modelos animales⁴¹, observándose como la administración de DNA bacteriano o LPS incrementaba la presión portal. En otros estudios⁴² se ha comprobado que la hipertensión portal se veía mejorada mediante un tratamiento antibiótico que, a su vez, disminuía la BT.

2. Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (SBP) se caracteriza por la infección del líquido ascítico en la ausencia de cualquier otra fuente de infección intraabdominal. Su diagnóstico es positivo cuando en el recuento total hay más de 250 PMN/mm³. La SBP es la infección bacteriana más frecuente en pacientes con cirrosis, y su incidencia varía de un 7% a un 30% en los pacientes hospitalizados con ascitis asociada a cirrosis⁴³. Dicha complicación es consecuencia directa de la falta de respuesta inmune en el organismo cirrótico y de la alta tasa de translocación bacteriana. De hecho, es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad.

Está comprobado que la supervivencia tras el primer episodio de SBP es de un 40%⁴⁴. Del mismo modo, la SBP está asociada a un daño renal agudo en 54%

de los pacientes y a un daño hepático agudo en un intervalo de 35% a 60% de los pacientes, a pesar de haber sido tratados correctamente⁴⁵.

No obstante, el tratamiento temprano con antibióticos es esencial para disminuir la agresividad de dicha infección y, por consiguiente, aumentar la supervivencia⁴⁶.

3. Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (HE) es una condición neuropsiquiátrica compleja que comprende desde la confusión leve hasta el coma y el deceso⁴⁷. La patogénesis de la HE es muy variada, puesto que puede deberse al efecto de las toxinas en el cerebro, al entorno proinflamatorio o a un desequilibrio de la neurotransmisión central favoreciendo un exceso de la inhibición neuronal mediada por GABA.

El amoníaco producido por los riñones no va a poder transformarse en glutamina por los hepatocitos dañados, pudiendo alcanzar el cerebro. En los pacientes cirróticos se ha observado un incremento en el metabolismo de amoníaco en el cerebro. Este hecho indica que su concentración en dicho órgano es mayor de lo habitual. El amoníaco afecta, pues, al cerebro de manera considerable favoreciendo la aparición de la HE.

Se estima que el 30%-45% de los pacientes con cirrosis desarrollan una HE aguda mientras que el 60%-80% desarrolla una HE leve y, en algunos casos, apenas visible, siendo ambas más frecuentes en las fases avanzadas de cirrosis aumentando su mortalidad considerablemente⁴⁸.

El tratamiento de la HE depende de la fase y de la severidad de la enfermedad. Ciertos estudios han demostrado una mejoría de los síntomas de la HE oculta con lactulosa y probióticos. Sin embargo, no hay un tratamiento estándar para los pacientes con una HE leve u oculta. Finalmente, el tratamiento de la HE aguda suele ser, como regla general, una asociación de lactulosa a antibióticos.

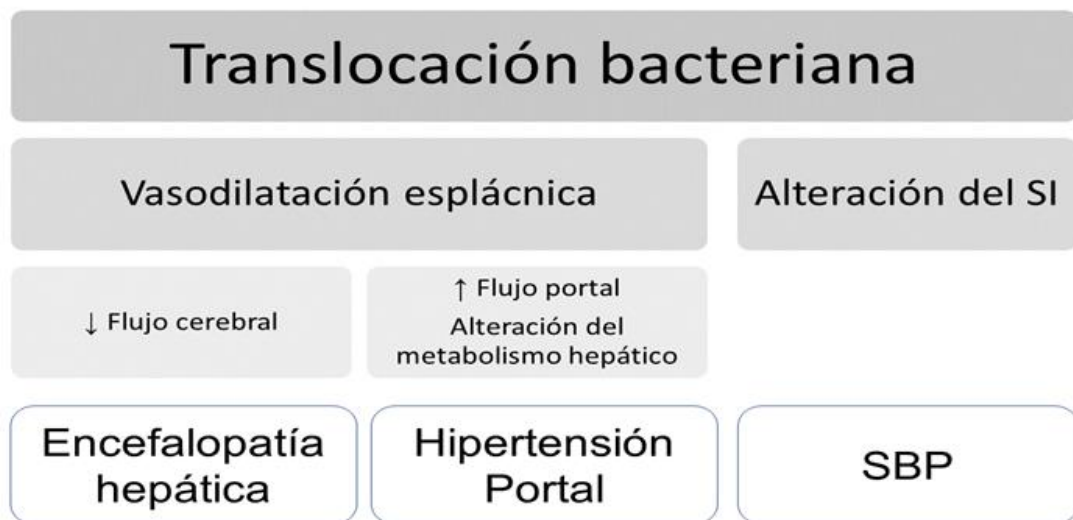


Figura 2. Complicaciones clínicas derivadas de la translocación bacteriana. SBP= spontaneous bacterial peritonitis; SI= Sistema inmunitario

4. Ascitis

La ascitis es la complicación más común de la cirrosis, siendo la causa más frecuente de hospitalización en los pacientes cirróticos. El término ascitis hace referencia a la acumulación de líquido en el abdomen, dentro de la cavidad peritoneal. Normalmente, la ascitis suele ser la consecuencia del aumento de la presión portal y de alteraciones en la función renal, en la circulación sistémica y en la circulación esplácnica⁴⁹.

La ascitis agrava la cirrosis notablemente incrementando la mortalidad y empeorando el pronóstico. Los datos demuestran este hecho: el 15% de las personas que desarrollan ascitis fallecen en el periodo de un año y el 44% fallecen en los 5 próximos años⁵⁰. De otro lado, la ascitis predispone a otras complicaciones tales como la peritonitis espontánea bacteriana o al síndrome hepatorenal.

Su diagnóstico temprano es fundamental y el tratamiento debe ser individualizado ya que no todos tienen las mismas manifestaciones clínicas⁵¹. Su tratamiento es distinto según la fase en la que se encuentre. En un primer estadio, su tratamiento se basa en una dieta restrictiva de sodio, terapias farmacológicas (la espironolactona es el diurético de elección) y reposo. Si la

ascitis está muy avanzada el tratamiento debe ser una paracentesis evacuadora para así prever episodios de ascitis recurrentes.

8. TRATAMIENTOS DE LA CIRROSIS HEPATICA

La cirrosis es una condición patológica irreversible, lo que significa que el daño hepático ocasionado es irreparable y no existe ningún tratamiento farmacológico actual que pueda mejorar la cicatrización ocasionada por la cirrosis. Por lo tanto, el único tratamiento definitivo para la cirrosis es el trasplante de hígado con los consiguientes riesgos que conlleva.

El manejo clínico actual de los pacientes cirróticos se basa en un tratamiento preventivo de las complicaciones, ya que la mortalidad y la descompensación de la cirrosis se ve agravada debido a dichas complicaciones secundarias. La intervención temprana y la prevención de las mismas adquiere una gran relevancia en esta patología en tanto que evita o retrasa la necesidad del trasplante hepático.

Los tratamientos investigados y utilizados en los pacientes cirróticos son los siguientes:

8.1. BETABLOQUEANTES NO SELECTIVOS

En la actualidad, los betabloqueantes no selectivos son la principal clase de fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión portal a largo plazo. Este tratamiento farmacológico también se caracteriza por ser empleado como profilaxis primaria y secundaria contra las varices hemorrágicas debido a que su administración produce una disminución del gasto cardiaco y del flujo portal, así como una vasoconstricción esplácnica y una reducción del flujo sanguíneo en la vena ácigos. Por estas razones, los betabloqueantes son muy efectivos a la hora

de combatir el síndrome hipertensivo portal e igualmente contribuyen de manera significativa reduciendo el riesgo de varices hemorrágicas⁵².

No obstante, en las etapas finales de la cirrosis, el uso de betabloqueantes es controvertido al generar grandes efectos adversos en pacientes terminales con cirrosis descompensada⁵³ y, por consiguiente, tener una menor supervivencia que si no se administraran⁵⁴. De ahí que se esté especulando con la existencia de una hipótesis de una ventana terapéutica, en la que los betabloqueantes son efectivos solamente dentro de una franja de tiempo específica a lo largo del transcurso de cirrosis, disminuyendo la mortalidad. Del lado contrario, los betabloqueantes no se utilizarían fuera de este espacio temporal⁵⁵.

Los betabloqueantes no selectivos más utilizados son el propranolol y el nadolol. Ahora bien, el carvedilol (betabloqueante selectivo) ha demostrado ser más efectivo a la hora de tratar la hipertensión portal, pero se le atribuye un incremento de la mortalidad en relación con el uso del propranolol o nadolol⁵⁶. No cabe duda de que es un campo prometedor como posible tratamiento preventivo para evitar la descompensación de la cirrosis pues la cirrosis se ve agravada por la hipertensión portal, entre otros factores.

8.2. ESTATINAS

El uso de estatinas en la enfermedad hepática crónica (CLD) no ha estado exento de polémica en los últimos años. Anteriormente, las estatinas se consideraban como fármacos dañinos para el hígado y, por consiguiente, se creía que los pacientes cirróticos no debían ser tratados con este grupo terapéutico. Sin embargo, las evidencias científicas actuales sugieren que este grupo de fármacos tiene efectos beneficiosos en determinadas enfermedades hepáticas crónicas.

Así, en los primeros años, la información sobre la influencia de las estatinas en las personas con enfermedades hepáticas crónicas es muy limitada puesto que, de un lado, no se han realizado muchos estudios y, de otro, los que se han

realizado se han centrado solamente en verificar si las estatinas aumentaban la severidad de la cirrosis.

Por el contrario, en los últimos años se ha llevado a cabo numerosos estudios resaltando los beneficios de las estatinas en la cirrosis como consecuencia de sus acciones antiinflamatorias y antifibróticas. Esto es debido a que las estatinas tienen efectos inhibitorios pleiotrópicos en ciertas GTPasas hepáticas dando lugar a una menor fibrogénesis, así como a una menor inflamación hepática y menor presión sanguínea portal.

Un estudio llevado a cabo por Moctezuma-Velázquez y colaboradores demostró que el uso concomitante de propranolol y atorvastatina disminuía más el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) que solamente el uso de propranolol⁵⁷. Este dato nos sugiere que la atorvastatina puede llegar a ser útil para tratar la hipertensión portal en un cuadro clínico de cirrosis hepática. Además, en un estudio reciente se ha observado como el uso de estatinas está asociado a un menor riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular⁵⁸.

Las estatinas, gracias a sus propiedades antiinflamatorias, antifibróticas y regenerativas pueden llegar a ser de gran ayuda a la hora de tratar a un paciente cirrótico, por lo que han generado un gran interés clínico. No obstante, los estudios que se han realizado hasta la fecha son escasos por lo que es preciso una investigación más detallada para verificar el uso correcto de esta clase de fármacos en los pacientes cirróticos y la posología con la que se deben administrar.

8.3. ANTIBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

El interés clínico en los probióticos y antibióticos está aumentando últimamente como forma novedosa del tratamiento de los pacientes cirróticos. En efecto, en la cirrosis se observa una alteración del microbiota intestinal y altas tasas de translocación bacteriana y ambas clases de fármacos tienen propiedades que

pueden ser potencialmente beneficiosas para corregirlas y de esta manera prevenir infecciones secundarias.

La rifaximina es un antibiótico semisintético derivado de la rifampicina con una acción bactericida de amplio espectro sobre bacterias Gram+ y Gram-, aerobias y anaerobias. Este antibiótico ha visto aumentada su popularidad en los últimos años siendo una alternativa a otros tratamientos que se daban anteriormente como la lactulosa. La rifaximina posee una actividad antimicrobiana selectiva a nivel del intestino, caracterizada por favorecer a especies no patógenas. Su seguridad y eficacia ha sido estudiada por Bass y colaboradores⁵⁹ en un estudio con 299 personas que padecían de encefalopatía hepática, descubriendo que los pacientes que habían recibido tratamiento de rifaximina tenían una menor probabilidad de ser hospitalizados (13,6%) con respecto a aquellos que habían recibido un placebo (22,6%).

De otro lado, Mullen y colaboradores llevaron a cabo una investigación en la que se incluyeron a 326 personas para estudiar la seguridad a largo plazo y la durabilidad de su efecto⁶⁰. Sus resultados confirmaron que la administración a largo plazo de rifaximina reducía la HE y las hospitalizaciones de los pacientes, y, además, no aumentaba la tasa de resistencia antibiótica.

Igualmente, se ha comparado el uso de la rifaximina con otros antibióticos como el norfloxacino para la prevención de la SBP, teniendo en cuenta que el norfloxacino es el que actualmente está siendo recomendado como agente de primera línea para la prevención de SBP. Praharaj y colaboradores⁶¹ observaron que los pacientes tratados con norfloxacino tenían una significativamente mayor probabilidad de desarrollar SBP (39%), comparándolo con aquellos pacientes que utilizaron rifaximina (7%).

Los probióticos son microorganismos vivos que despliegan un efecto positivo en la salud de una persona tras una correcta administración. Hasta la fecha solamente se han descrito cuatro efectos positivos de estos fármacos en la translocación bacteriana⁶²:

- 1) Supresión de crecimiento e invasión por bacterias patógenas.

- 2) Mejora de la función de la barrera intestinal.
- 3) Modulación del sistema inmune gracias a la inducción de citoquinas protectoras como IL-10 y TNF-beta y a la supresión de citoquinas proinflamatorias como TNF, llegando a demostrar que su administración produce una supresión de la migración de los linfocitos T helper.
- 4) Modulación del dolor intestinal al inducir la expresión de receptores microopioides y cannabinoides.

Se han realizado pocos estudios sobre el efecto de los probióticos en las personas con cirrosis. Uno de ellos, realizado por A. Horvath y colaboradores⁶³ demostró un aumento del estallido respiratorio de los neutrófilos de aquellos pacientes a los que se le habían administrado probióticos, frente a los que solo habían ingerido placebo. Llegaron a la conclusión de que la función hepática se mejoraba sensiblemente con los probióticos. Otros estudios clínicos⁶⁴ han demostrado una eficaz reducción de la endotoxemia en los cirróticos, que es un indicador de la BT.

Los probióticos pueden ser un campo prometedor para el tratamiento de la cirrosis hepática, pero aún son necesarios más estudios para comprender todos los mecanismos implicados y si son lo suficientemente seguros para pacientes con un sistema inmunodeficiente como sucede con las personas con enfermedades hepáticas crónicas. La utilización de probióticos como alternativa a los antibióticos como tratamiento secundario de la cirrosis puede ser una prometedora solución a la respuesta ineficaz de los antibióticos dado que su administración prolongada conlleva la aparición de resistencias antibióticas.

8.4. ANTICOAGULANTES

Tradicionalmente la cirrosis se consideraba como un estado hipocoagulante caracterizado por una disminución en la síntesis de factores que favorecen la coagulación y por una trombopenia. Actualmente, se conoce que hay una

disminución de los factores anticoagulantes y un aumento de los factores procoagulantes como el factor VIII⁶⁵. La observación de altas tasas de tromboembolismos venosos (VTE) y de trombosis venosa esplácnica ha despertado cierto interés en los científicos en investigar el rol que pueden llegar a tener los anticoagulantes en esta patología. Cada vez hay una mayor evidencia científica de la activación de los miofibroblastos hepáticos por parte de las proteínas de la coagulación favoreciendo la fibrogénesis. Por ello, el estudio de los anticoagulantes en los pacientes cirróticos puede ser potencialmente beneficioso a la hora de detener la progresión de la fibrosis en la cirrosis. Así, un estudio realizado por Villa y colaboradores⁶⁶ demostró que el uso de enoxaparina de bajo peso molecular no solamente reducía la incidencia de la trombosis venosa, sino también protegía al individuo frente a la descompensación cirrótica.

A pesar de toda la información recopilada hasta el momento, es necesario más estudios prospectivos y aleatorizados para así delinear el rol de los anticoagulantes como profilácticos en la cirrosis.

8.5. DIURÉTICOS

La complicación más común en la cirrosis es la ascitis y los diuréticos se han consolidado como el pilar fundamental para tratar dicha complicación. La espironolactona ha demostrado ser muy eficaz para tratar precozmente la ascitis, siendo el diurético de primera línea recomendado para los pacientes cirróticos con edemas. En este sentido, Santos y colaboradores⁶⁷ han estudiado que la asociación de espironolactona a otros diuréticos como la furosemida son tan eficaces como el uso exclusivo de la espironolactona. Cuando se trata de ascitis recurrentes se suele utilizar la combinación de ambos fármacos para potenciar la diuresis. Otra alternativa sería la utilización de amilorida pero no es tan efectiva como la espironolactona.

Los diuréticos tradicionales presentan efectos adversos graves para un paciente cirrótico como son una hipovolemia y una disfunción renal asociada a una

alteración de los electrolitos pudiendo causar hiponatremia, hipokalemia y hiperkalemia. Ciertos estudios sugieren que los diuréticos pueden favorecer la aparición de la encefalopatía hepática⁶⁸ pero se sigue sin saber con total seguridad.

La ascitis sin tratamiento tiene una supervivencia no mayor de un año⁶⁹; por el contrario, cuando se administran diuréticos y una restricción sódica, la supervivencia es mayor en el 90% de los pacientes aproximadamente.

9. CONCLUSIONES

La cirrosis es una enfermedad de gran relevancia en la actualidad siendo de las más mortales a escala mundial. Su patología es muy compleja puesto que comporta alteraciones en la función inmune de nuestro organismo y altas tasas de translocación bacteriana, favoreciendo la aparición de infecciones bacterianas y de otras complicaciones secundarias como la ascitis, la encefalopatía hepática, la peritonitis espontánea bacteriana y la hipertensión portal.

La cirrosis pone en evidencia las alteraciones inmunológicas de los pacientes que la sufren, si bien un análisis más extenso aportaría un conocimiento más exacto de la falta de respuesta inmune de los pacientes cirróticos y, en particular, la razón última por la que muchos de ellos acaban hospitalizados y con una esperanza de vida muy inferior a las personas sanas.

Los tratamientos actuales son ineficaces, dado que la enfermedad persiste, si bien alargan la supervivencia del paciente cirrótico. No se han realizado numerosos estudios sobre los posibles tratamientos para erradicar o aliviar dicha patología. Por ello, es necesario un mayor número de estudios sobre los posibles tratamientos futuros en tanto que pueden aumentar la supervivencia del individuo cirrótico, llegando a detener la progresión de la enfermedad.

Como la causa más frecuente de la cirrosis es el consumo excesivo de alcohol, creemos que, ante una respuesta farmacológica deficiente frente a esta patología, el tratamiento preventivo se impone, debiendo llevarse a cabo actuaciones a todos los niveles que desincentiven su ingesta.

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Adela-Emilia Gómez Ayala, Cirrosis hepática, Farmacia Profesional, Vol. 26, Núm. 4, Julio-Agosto 2012, págs. 45-51.
- ² Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Patrones de mortalidad en España, 2016. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2019.
- ³ Detlef Schuppan and Nezam H. Afdhal, Liver Cirrhosis, Lancet. 2008 Mar 8; 371(9615): 838–851.
- ⁴ Guadalupe Garcia-Tsao, Scott Friedman, John Iredale, and Massimo Pinzani, Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis, Hepatology. 2010 Apr; 51(4): 1445–1449.
- ⁵ Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. J Hepatol, 2014; 61:1385–1396.
- ⁶ Nora Sipeki, Peter Antal-Szalmás, Peter L Lakatos, Maria Papp, Immune dysfunction in cirrhosis, World J Gastroenterol 2014 March 14; 20(10), p. 2566.
- ⁷ Mohd Talha Noor and Piyush Manoria, Immune Dysfunction in Cirrhosis, Journal of Clinical and Translational Hepatology 2017 vol. 5, p. | 50–58.
- ⁸ Daolin Tang, Rui Kang, Carolyn B. Coyne, Herbert J. Zeh, and Michael T. Lotze, PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity, Immunol Rev. 2012 Sep; 249(1): 158–175.
- ⁹ Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. Hepatology 1984; 4:53–58.
- ¹⁰ Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 727-738.
- ¹¹ Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. N Engl J Med 1994; 331:1122–1128.
- ¹² Henning W. Zimmermann, Sebastian Seidler, Jacob Nattermann, Nikolaus Gassler, Claus Hellerbrand, Alma Zerneck, Jens J. W. Tischendorf, Tom Luedde, Ralf Weiskirchen, Christian Trautwein, Frank Tacke, Functional Contribution of Elevated Circulating and Hepatic Non-Classical CD14+ CD16+ Monocytes to Inflammation and Human Liver Fibrosis, PLoS ONE | www.plosone.org 1 June 2010 | Volume 5 | Issue 6 | e11049.
- ¹³ Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF). Sobre el mismo, véase Rajiv Jalan, Pere Gines, Jody C Olson, Rajeshwar P Mookerjee, Richard Moreau, Guadalupe

Garcia-Tsao, Vicente Arroyo, Patrick S Kamath, Acute-on chronic liver failure, *Journal of Hepatology* 2012 vol. 57 j 1336–1348.

¹⁴ Hassner A, Kletter Y, Jedwab M, Aronson M, Shibolet S. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. *Lancet* 1979; 1:329–330.

¹⁵ Antoniadou CG, Wendon J, Vergani D. Paralyzed monocytes in acute on chronic liver disease. *J Hepatol* 2005; 42:163–165.

¹⁶ Xuebin Qin and Bin Gao, The Complement System in Liver Diseases, *The Chinese Society of Immunology*, Volume 3 Number 5 October 2006, p. 333-340.

¹⁷ Altorjay I, Vitalis Z, Tornai I, Palatka K, Kacska S, Farkas G, Udvardy M, Harsfalvi J, Dinya T, Orosz P, Lombay B, Par G, Par A, Csak T, Osztoivits J, Szalay F, Csepregi A, Lakatos PL, Papp M. Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 484-491.

¹⁸ T. Bruns, J. Peter, S. Hagel, A. Herrmann and A. Stallmach, The augmented neutrophil respiratory burst in response to *Escherichia coli* is reduced in liver cirrhosis during infection, *Clinical and Experimental Immunology*, 2011 British Society for Immunology, *Clinical and Experimental Immunology*, 164: 346–356.

¹⁹ Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986;6: 252–262.

²⁰ Taylor NJ, Manakkat Vijay GK, Abeles RD, et al. The severity of circulating neutrophil dysfunction in patients with cirrhosis is associated with 90-day and 1-year mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 705–15.

²¹ Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, Wright GA, Davies NA, Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48: 945-951.

²² Li-Yuan Chang, Yonghai Li & David E. Kaplan, Endotoxemia contributes to CD27+ memory B-cell apoptosis via enhanced sensitivity to Fas ligation in patients with Cirrhosis, *Scientific Reports* | 6:36862 | DOI: 10.1038/srep36862, p. 1-11.

²³ Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, Kaplan DE. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology* 2012; 55: 709-719.

²⁴ Melisa Dirchwolf, Andrés Eduardo Ruf Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis *World J Hepatol* 2015 August 8; 7(16): 1974-1981.

²⁵ Andrzej Prystupa, Paweł Kiciński, Jarosław Sak, Anna Boguszevska-Czubara, Anna Toruńska-Jurkowska, and Wojciech Zabuska, Proinflammatory Cytokines (IL-1 α , IL-6) and Hepatocyte Growth Factor in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis, *Gastroenterology Research and Practice*, Volume 2015, Article ID 532615, 7 pages.

²⁶ Vicente Arroyo, Rita García-Martínez, Xavier Salvatella, Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j 396–407.

²⁷ Tranah, T.H., Vijay, G.K.M., Ryan, J.M. et al. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 28, 1–5 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11011-012-9370-2>.

-
- ²⁸ Abidullah Khan, Maimoona Ayub, and Wazir Mohammad Khan, Hyperammonemia Is Associated with Increasing Severity of Both Liver Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy, *International Journal of Hepatology* Volume 2016, Article ID 6741754, 5 pages.
- ²⁹ Ruben Hernaez, Elsa Solà, Richard Moreau, Pere Ginès, Acute-on-chronic liver failure: an update, *Gut* 2017; 66:541–553. doi:10.1136/gutjnl-2016-312670.
- ³⁰ Rosa Martin-Mateos, Melchor Alvarez-Mon and Agustín Albillos, Dysfunctional Immune Response in Acute-on-Chronic Liver Failure: It Takes Two to Tango, *Frontiers in Immunology* | www.frontiersin.org, May 2019 | Volume 10 | Article 973.
- ³¹ Amoako Duah, & Kofi Nyaako Nkrumah, Prevalence and predictors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites admitted at medical block in Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana, *Pan African Medical Journal – ISSN: 1937- 8688* (www.panafrican-med-journal.com).
- ³² Aldersley MA, Howdle PD. Intestinal permeability and liver disease. *Eur J, Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:401–403.
- ³³ Isabel Gómez-Hurtado, José Sucha, Rubén Francés, Microbiome and bacterial translocation in cirrhosis, *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(10):687---696.
- ³⁴ Alexandra Alexopoulou, Danai Agiasotelli, Larisa E. Vasilieva, Spyros P. Dourakis Bacterial translocation markers in liver cirrhosis *Annals of Gastroenterology* (2017) 30, 486-497.
- ³⁵ A. Albillos Martínez, L. Muñoz Zamarrón, M. Nieto González, M. Ubeda Cantera, A. de la Hera Martínez y M. Álvarez-Mon Soto, Sistema inmunitario inflamatorio en la cirrosis. Relevancia de la translocación bacteriana, *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(Supl 1):1-4.
- ³⁶ Massimo Cazzaniga, Elena Dionigi, Giulia Gobbo, Alessia Fioretti, Valentina Monti y Francesco Salerno, The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: Relationship with their in-hospital outcome, *Journal of Hepatology*, volume 51, issue 3, p475-482, September 01, 2009.
- ³⁷ Fukui H, Brauner B, Bode JC, Bode C. Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay. *J Hepatol* 1991;12: 162-169.
- ³⁸ Albillos, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M., Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003 Jan;37(1):208-17.
- ³⁹ Ioannis Koutsounas, Garyfallia Kaltsa, Spyros I Siakavellas, Giorgos Bamias, Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease, *World J Hepatol* 2015 September 18; 7(20): 2264-2273.
- ⁴⁰ Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, et al. Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 1930-4.
- ⁴¹ Steib CJ, Hartmann AC, v Hesler C, Benesic A, Hennenberg M, Bilzer M, et al. Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis. *Lab Investig*. 2010; 90:1024-32.
- ⁴² Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 2003; 139 (3):186-93.

-
- ⁴³ Sebastián Marciano, Juan Manuel Díaz, Melisa Dirchwolf, Adrián Gadano, Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2019; 1113–22.
- ⁴⁴ Tsung-Hsing Hung, Chen-Chi Tsai, Yu-Hsi Hsieh, Chih-Chun Tsai, Chih-Wei Tseng, and Kuo-Chih Tseng, The Effect of the First Spontaneous Bacterial Peritonitis Event on the Mortality of Cirrhotic Patients with Ascites: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan, *Gut and Liver*, Vol. 10, No. 5, September 2016, pp. 803-807.
- ⁴⁵ Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3): 260–265.
- ⁴⁶ Cesar Alaniz, PharmD and Randolph E. Regal, Spontaneous Bacterial Peritonitis. A Review of Treatment Options, *P T*. 2009 Apr; 34(4): 204–210.
- ⁴⁷ Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721.
- ⁴⁸ Salman Nusrat, Muhammad S Khan, Javid Fazili, Mohammad F Madhoun, Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment, *World J Gastroenterol* 2014 May 14; 20(18): 5442-5460.
- ⁴⁹ Christopher M Moore, David H Van Thiel, Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and Management, *World J Hepatol* 2013 May 27; 5(5): 251-263.
- ⁵⁰ Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39: 280-282.
- ⁵¹ Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 330: 337-342.
- ⁵² David Kockerling, Rooshi Nathwani, Roberta Forlano, Pinelopi Manousou, Benjamin H Mullish, Ameet Dhar, Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications, *World J Gastroenterol* 2019 February 28; 25(8): 888-908.
- ⁵³ Njei B, McCarty TR, Garcia-Tsao G. Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: type of betablocker matters. *Gut* 2016; 65: 1393-1394.
- ⁵⁴ Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, Moreau R, Lebrech D. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52: 1017-1022.
- ⁵⁵ Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012; 61: 967-969.
- ⁵⁶ Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: The haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 557-568.
- ⁵⁷ Moctezuma-Velázquez C, Abalde JG, Montano-Loza AJ., The Use of Statins in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis, *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018 Jun;16(2):226-240.

- ⁵⁸ Chang F-M, Wang Y-P, Lang H-C, et al. Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related cirrhosis: a populationbased study. *Hepatology* 2017; 66: 896–907.
- ⁵⁹ Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081.
- ⁶⁰ Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, Bortey E, Forbes WP., Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1390-7.
- ⁶¹ Praharaj D, Taneja S, Duseja A, Chawla Y, Dhiman RK. Randomized Control Trial of Rifaximin and Norfloxacin in Primary and Secondary Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in Cirrhotic Patients. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7: S71.
- ⁶² Robert S. Lo, Andrew S. Austin, and Jan G. Freeman, Is There a Role for Probiotics in Liver Disease? *The Scientific World Journal*, Volume 2014, Article ID 874768, 7 pages.
- ⁶³ A. Horvath, B. Leber, B. Schmerboeck, M. Tawdrous, G. Zettel, A. Hartl, T. Madl, S. Stryeck, D. Fuchs, S. Lemesch, P. Douschan, E. Krones, W. Spindelboeck, F. Durchschein, F. Rainer, G. Zollner, R. E. Stauber, P. Fickert, P. Stiegler, and V. Stadlbauer, Randomised clinical trial: the effects of a multispecies probiotic vs. placebo on innate immune function, bacterial translocation and gut permeability in patients with cirrhosis, *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Nov; 44(9): 926–935.
- ⁶⁴ Lata J, Novotný I, Příbramská V, Juránková J, Fric P, Kroupa R, Stibůrek O., The effect of probiotics on gut flora, level of endotoxin and Child-Pugh score in cirrhotic patients: results of a double-blind randomized study, *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;19(12):1111-3.
- ⁶⁵ Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA, Factor VIII expression in liver disease, *Thromb Haemost.* 2004 Feb;91(2):267-75.
- ⁶⁶ Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D., Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis, *Gastroenterology.* 2012 Nov;143(5):1253-1260.
- ⁶⁷ J. Santos, R. Planas, A. Pardo et al., “Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety,” *Journal of Hepatology*, vol. 39, no. 2, pp. 187–192, 2003.
- ⁶⁸ Jalan R, Kapoor D., Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusion of albumin but not colloid, *Clin Sci (Lond).* 2004 May;106(5):467-74; y European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.

⁶⁹ Dmitry Victorovich Garbuzenko, Nikolay Olegovich Arefyev; Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites World J Gastroenterol 2019 July 28; 25(28): 3738-3752.

